

Dissertation

Vorgelegt von Walter Schäfer aus Monheim/Schwaben

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Erlangen

Direktor: Prof. Dr. K. Fr. Bauer

Experimentelle Untersuchung
über histologische Veränderungen von heteroplastisch
transplantiertem Hodengewebe bei gemeinsamer
Injektionstransplantation mit lymphatischem Gewebe

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen



Vorgelegt von
Walter Schäfer
aus Monheim/Schwaben

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen

Dekan: Professor Dr. C. Korth

Referent: Professor Dr. K. F. Bauer

Tag der mündlichen Prüfung: 13. November 1956

INHALTSANGABEN

	<i>Seite</i>
1. <i>Einleitung</i>	
I. Kurze historische Einführung	5
II. Allgemeine Begriffsbestimmung	5
III. Übersicht über frühere Versuche, die Einheilung von Transplantaten zu begünstigen	
a) Verwendung von <i>großen</i> Transplantatstücken	6
b) Versuche zur Verminderung der Abwehrkräfte des Organismus	7
c) Verwendung <i>kleiner</i> Transplantatstücke	8
d) Fragestellung	10
2. <i>Material und Methodik</i>	
a) Versuchstiere	10
b) Beschreibung der Methodik	11
c) Übersicht über die Beobachtungsdauer	11
d) Tötung der Versuchstiere und histologische Aufarbeitung . . .	12
3. <i>Befunde</i>	
a) Reines Hodenimplantat	13
b) Hodenimplantat mit Milzimplantat vom Meerschweinchen . . .	16
c) Hodenimplantat mit Thymusimplantat vom Kaninchen . . .	18
d) Hodenimplantat mit Milzimplantat vom Kaninchen	19
4. <i>Auswertung und Diskussion</i>	
a) Auswertung der histologischen Befunde	20
b) Wie sind die anoxämischen Schädigungen des Transplantates zu erklären?	22
c) Ist das Absterben des Transplantates durch immunbiologische Vorgänge zu erklären?	23
d) Stellungnahme zur eigenen Arbeit	25
5. <i>Zusammenfassung der Ergebnisse</i>	26
6. <i>Schlußbetrachtung</i>	27
7. <i>Bildteil</i>	29
8. <i>Literaturverzeichnis</i>	40



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. Einleitung

Der Gedanke, defekte Teile oder kranke Organe des menschlichen Körpers durch neues, leistungsfähiges Gewebe zu ersetzen, hatte schon früh das Interesse der Forscher erregt. Es ist daher nicht verwunderlich, daß dem Transplantationsproblem schon zu allen Zeiten die größte Aufmerksamkeit geschenkt wurde. Botaniker, Zoologen, Anatomen und nicht zuletzt die praktisch tätigen Mediziner widmeten dieser Aufgabe einen Großteil ihrer Lebensarbeit (siehe u. a. die Arbeiten von KORSCHULT, SCHÖNE und LEXER).

Schon Ambroise PARÉ 1594 beschreibt eine geglückte Zahntransplantation von einem Mädchen auf eine Frau und von JOB-A-MEEKREN 1682 wissen wir von einer angeblichen Heilung eines Schädeldefektes nach einem Säbelhieb durch Einlagerung eines Schädelstückes vom Hunde (s. E. LEXER, „Die freien Transplantationen“ Bd. 2).

Autoplastische Hauttransplantationen im Sinne plastischer Operationen sind uns bereits seit dem 16. Jahrhundert bekannt. Der Bologneser Professor Gasparo TAGLIACOTTA beschreibt in seinem Werk „De chirurgia curtorum“ eine Technik der Rhinoplastik, bei der das Hautmaterial dem Oberarm entnommen wird. Im Jahre 1818 unternahm der Marburger Anatom und Chirurg BÜNGER den Versuch, eine durch Lupus zerstörte Nase durch einen aus dem Oberschenkel stammenden Hautlappen zu ersetzen, wobei er das Transplantat vor der Überpflanzung zur „Erhöhung der Lebenstätigkeit“ mit einem Lederriemen ausgiebig peitschen ließ.

Die uns heute etwas kurios erscheinende Vorschrift, das zur Verpflanzung bestimmte Hautstück vor der Entnahme zur „Erhöhung der Vitalität“ mit einem geeignet erscheinenden Instrumente zu bearbeiten, ist selbst bis in die neueste Zeit befolgt worden (s. MARCHAND, „Der Prozeß der Wundheilung“ 1901, S. 365).

Ehe wir die geschichtliche Entwicklung der Transplantation in neuerer Zeit weiter verfolgen, legen wir uns die Frage vor: Was verstehen wir eigentlich unter dem Begriff der Transplantation?

„Unter Transplantation versteht man, ganz allgemein gesprochen, die Übertragung eines lebenden Körperteils auf einen anderen mit der Absicht des Einheilens, d. h. der endgültigen Vereinigung“ (KORSCHULT, „Regeneration und Transplantation“, Bd. 2, S. 1).

Um dieses Ziel zu erreichen ist es notwendig, das Transplantat mit dem Säftestrom des Wirtsorganismus in engsten Kontakt zu bringen, indem wir ent-

weder die Epidermis durchtrennen und so eine Wunde erzeugen, oder wir können das zu überpflanzende Gewebe ohne wesentliche Verletzung der Haut mittels einer Injektionskanüle dem Organismus einverleiben. So einfach uns diese Technik erscheinen mag, so schwierig ist es, einen Erfolg im oben- genannten Sinne zu erzielen. Je nach der Herkunft des Transplantates unterscheidet man:

Autoplastik, wenn die Transplantation am gleichen Individuum vorgenommen wird,

Homoplastik, wenn das Transplantat von einem fremden, jedoch in die gleiche Gattung gehörigen Individuum stammt,

Heteroplastik, wenn das Transplantat von einem fremden, nicht in dieselbe Gattung gehörigen Individuum stammt.

Außerdem unterscheidet man noch die *alloplastische* Transplantation, bei der es sich um die Übertragung lebloser Körper handelt.

Mit dem Aufstieg der Chirurgie, vor allem der operativen Wundversorgung in der Mitte des vorigen Jahrhunderts, erwachte das Interesse daran, das Gebiet der Transplantation einer strengen, wissenschaftlichen Untersuchung zu unterziehen, wie uns die grundlegenden Arbeiten von THIERSCH, MARCHAND, REVERDIN und LEXER zeigen. Durch systematische Untersuchungen im Tierexperiment war man bestrebt, das Einheilen des Transplantates sowohl in morphologischer, als auch in physiologischer Hinsicht zu verbessern. SCHIFF 1884 versenkte die exstirpierten Organe frei in die Bauchhöhle, wo sie jedoch durch die Peristaltik der Därme und die Bewegungen des Körpers hin- und hergeschoben wurden. Dadurch wurde die Anheilung wesentlich erschwert.

Kaum bessere Resultate brachte die Befestigung der transplantierten Organe durch Annähen in der Bauchhöhle. Das Peritoneum erweist sich besonders empfindlich gegenüber Fremdkörper jeglicher Art, gegen welche es in reichlichem Maße Abwehrstoffe hervorbringt.

Durch die Wahl anderer Transplantationsorte suchte man das Einheilen des Transplantates zu verbessern. So benutzte v. EISELSBERG 1892 die Schicht zwischen Bauchmuskulatur und Peritoneum. Dadurch wurde die Absonderung von Abwehrstoffen vermindert, gleichzeitig jedoch die reiche Blutversorgung durch das Peritoneum ausgenutzt.

Die Untersuchungen von ERDHEIM 1911 über Epithelkörperchentransplantationen dagegen ergaben, daß die Einheilung des Transplantates wesentlich schlechter erfolgte, wenn es unmittelbaren Kontakt mit dem Peritoneum aufwies. Diese Beobachtung konnte von Erdheim nicht erklärt werden.

Schließlich ging man dazu über, als Transplantationsbett einzelne Organe zu verwenden, wie die Leber und die Milz (CARRARO 1909). Auch in die Lymph-

drüsen (HOLDENER 1898), in die Metaphyse der Röhrenknochen (SERMAN 1908) und in die Blutbahn (JOANNOVICZ 1911) wurden Organe verpflanzt. CARRARO konnte zeigen, daß Leber und Knochenmark sehr ungünstige Transplantationsorte darstellen. Zu den gleichen Ergebnissen gelangte SCHUMKOWA-TRUBINA 1914, die auch in das große Netz Implantationen vornahm und diesen Ort am geeignetsten zu Transplantationszwecken fand.

Im allgemeinen verliefen die Organtransplantationen, bei denen in den bisherigen Experimenten ausschließlich *große* Gewebstücke zur Verwendung gelangten, sehr ungünstig. Mit wenigen geglückten Ausnahmen (CRISTIANI 1905 und PFEIFFER 1907) konnten die Ergebnisse auf einen Nenner gebracht werden: Nekrose der zentralen Partien des Transplantates mit anschließender bindegewebiger Umwandlung. Die zentrale Nekrose trat bereits 3 bis 6 Tage nach erfolgter Transplantation auf (SULTAN 1898). Dagegen waren die Randpartien immer gut erhalten. Hier fand rechtzeitig ein Anschluß an die aus der Umgebung vorsprossenden Gefäße statt, womit der Stoffaustausch zwischen Transplantat und angrenzendem Wirtsgewebe gesichert war. Diese Beobachtung führte zu dem Gedanken, die Oberfläche des transplantierten Gewebes zu vergrößern, um den Stoffaustausch zwischen Transplantat und Wirtsgewebe zu verbessern. ENDERLEN 1921 machte daher in das Transplantat einige tiefe Einschnitte. Diese Methode geriet bald wieder in Vergessenheit, da durch den Eingriff eine Schädigung des Organstückes hervorgerufen wurde. Außerdem fand keine Berührung zwischen der neu geschaffenen Oberfläche und dem umgebenden Wirtsgewebe statt.

Neben der Ortswahl sind bei der Überpflanzung lebenden Gewebes auch die Abwehrkräfte des Organismus zu berücksichtigen. Das Transplantat wirkt als Fremdgewebe bzw. als Fremdkörper, vor allem wenn es sich um ein Heterotransplantat handelt. Dieses orts- und körperfremde Gewebe, das dem Organismus gleichsam aufgezwungen wird, bedeutet einen erheblichen Eingriff in dessen Individualität. Es werden vom Körper alle Schutzmaßnahmen aufgeboten, sich dieses Fremdkörpers zu entledigen.

SCHÖNE 1916 berichtet, daß ihm homoplastische Hautübertragungen nur gelangen, wenn die Versuchstiere blutsverwandt waren, zum Beispiel zwischen Geschwistern oder von Mutter auf Kind und umgekehrt. Zu den gleichen Ergebnissen gelangten TAKAHASHI und MIYATA 1922, LEHMANN und TAMMANN 1925, CARMONA 1927 und RABINOWITSCH 1928.

Mit dem Aufkommen der Gewebezüchtung versuchte man das Einheilen des Transplantats dadurch zu verbessern, daß man das zu überpflanzende Gewebe zuerst in homologem Plasma und in einem homologen Organeextrakt, dann in heterologem Plasma und Organextrakt des Empfängertieres züchtete (ERDMANN und GASSUL 1923). Dabei beobachteten die Autoren, daß

die Transplantation um so besser gelang, je langsamer der Übergang von dem homologen Medium auf das heterologe Medium stattfand.

RHODE 1925 und CARMONA 1928 suchten eine Umstimmung des Empfänger-tieres durch intramuskuläre Injektion von Serum oder Hautpreßsaft des Spendertieres zu erreichen.

Einen ganz neuen Weg beschritten LEHMANN und TAMMANN 1926, welche durch Vitalspeicherung mit Trypanblau die immunisierende Wirkung des RES zu blockieren versuchten, um die Reaktion des Organismus gegenüber dem aufgedrungenen Fremdgewebe auf ein Minimum herabzudrücken. Bei der histologischen Untersuchung von derartigen Transplantaten ließ sich feststellen, daß bei mit Trypanblau gespeicherten Tieren die leukocytäre Infiltration und die Bildung des Granulationsgewebes, das schließlich zur Abstoßung des Transplantates führt, erheblich vermindert war. Zur Vitalspeicherung verwendeten oben genannte Autoren, sowie MORPURGO 1927 und SACERDOTE 1928 neben Trypanblau auch kolloidale Metalle, wie Elektrokollargol und Cuprum kolloidale.

In neuerer Zeit wies KNAKE 1953 darauf hin, daß den Rückbildungsvorgängen von Transplantaten (die Untersuchungen wurden an Homotransplantaten vorgenommen) primär degenerative Prozesse und Obliteration der Gefäße zugrunde liegen. Durch Vorbehandlung der Spendertiere mit Histamin konnten diese Prozesse unterbunden werden. KNAKE findet dazu folgende Erklärung: „Bei der Homotransplantation unter genetisch vollkommen identischen Individuen werden bei der Berührung von Transplantat und Transplantationsbett Histamin oder histaminartige Stoffe frei, welche die Transplantatgefäße offen halten, so daß sie wieder in Funktion gesetzt werden. Bei Fremdheit zwischen Transplantat und Wirt können diese Stoffe entweder zerstört oder auch gar nicht frei gemacht werden, weil der betreffende Fermentprozeß nur bei Identität der Partner, die Ferment und Substrat liefern, ablaufen kann.“

Bei den bisher beschriebenen Versuchen handelte es sich um die Verpflanzung *ganzer* Organe oder zumindest um die Verwendung *größerer* Organstücke. Es lag der Gedanke nahe, *kleinere* Organstücke zur Transplantation zu verwenden, da diese im Verhältnis zu ihren Volumen eine viel größere Oberfläche besitzen. Dadurch ist theoretisch ein besserer Stoffaustausch zwischen Transplantat und umgebendem Wirtsgewebe gegeben. Außerdem hängt die biologische Wirkung eines transplantierten Organs von der Größe der Schnittflächen ab (K. Fr. BAUER 1954), die mit zunehmender Zerkleinerung ansteigen.

Die ersten systematischen Untersuchungen an kleinen, vorher zurechtgeschnittenen Transplantationsstückchen verdanken wir CRISTIANI 1902. In

einer vergleichenden Studie über große und kleine Transplantationsstücke von Schilddrüsengewebe fand er, daß bei letzteren die Gefäße außerordentlich gut entwickelt waren und die einzelnen Follikel eine beträchtliche Menge kolloidaler Substanz enthielten, während bei den großen Transplantaten die Gefäße spärlicher, die Follikel klein und kolloidarm erschienen. Aus dieser Erkenntnis heraus entwickelte er die Methode der „Aussaat“. Bei diesem Verfahren werden kleine, getreidekorngroße Gewebstücke in das Unterhautbindegewebe verpflanzt.

Im Jahre 1912 schlug der Breslauer Chirurg KÜTTNER auf der Sitzung der Breslauer Chirurgischen Gesellschaft die Verimpfung lebenden Gewebsbreies anstelle der Verpflanzung ganzer Organe vor. Er benutzte dazu eine besondere Injektionsspritze mit sehr weiter, vorne scharf zugeschliffener Kanüle. Diese Methode der Verimpfung bietet den Vorteil eines relativ kleinen Eingriffs, der beliebig oft wiederholt werden kann.

KURTZAHN 1923 berichtet erstmalig über Hodentransplantationen durch Injektion. Der Autor injizierte den Gewebsbrei subkutan, subfascial, in die freie Bauchhöhle, in Milz und Leber und intramuskulär, wobei er der intramuskulären Injektion den Vorzug gab.

Eine neue Methode zur Transplantation kleiner Organstücke gibt KNAKE 1955 an. Mäusemilz wird in Schnitten von 150μ — 300μ Dicke und etwa 25—50 qmm Größe in eisgekühlter, mit Sauerstoff durchperlter Ringerlösung aufgefangen, der 2% Traubenzucker zugesetzt ist. Von dort werden die Schnitte auf die ausgebreiteten Mesotestes des Wirtstieres übertragen. Die Mesotestes werden locker über den Transplantaten zusammengeschlagen und in die Bauchhöhle zurückversenkt.

Die Verwendung kleiner Organstücke zur Transplantation ist in neuerer Zeit durch die von K. Fr. BAUER 1948 entwickelten *Frischzelltherapie* in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Es handelt sich hier um die parenterale Zufuhr lebendigen Protoplasmas in größerer Menge zum Zwecke einer therapeutischen Wirkung am Gesamtorganismus. Um eine möglichst große Oberfläche des Transplantates zu gewinnen und Ernährungsstörungen weitgehendst auszuschalten, werden Gewebekulturen von 1 mm Kantenlänge angelegt, oder Organstückchen wie Gewebekulturen in 1 mm große Fragmente zerschnitten und injiziert (K. Fr. BAUER 1954). „Allerdings hat sich ergeben, daß die Erwartung, die implantierten Kulturen würden einwachsen und quasi eine neue endokrine, funktionsfähige Drüse bilden, sich nicht erfüllte. Die implantierten Kulturen verhalten sich wie heteroplastische Transplantate. Sie sind nach gewisser Zeit im Muskel nicht mehr nachweisbar und höchstwahrscheinlich zugrundegegangen“ (K. Fr. BAUER 1949).

Bei der Frischzelltherapie wird also dem Organismus *lebendiges* Protoplasma entweder in Form von Gewebekulturen oder in Form von kleinen Organfragmenten zugeführt. Während sich jedoch die Überpflanzung, oder besser gesagt die „Reimplantation“ von Gewebekulturen (K. Fr. BAUER 1948) in die Praxis noch nicht eingeführt hat, wird die Implantation heteroplastischen Organmaterials zum Zwecke einer therapeutischen Wirkung schon seit Jahren am Menschen vorgenommen, wobei häufig Gewebsbrei aus verschiedenen Organen in der Mischspritze injiziert wird.

Die vorliegende Arbeit stellt sich nun die Aufgabe, die histologischen Veränderungen eines Organimplantates (in unserem Falle handelt es sich um ein heteroplastisches Hodengewebe) zu studieren, das gleichzeitig mit lymphatischen Gewebe (Milz- oder Thymusgewebe) mittels der Injektionspritze in den Organismus (und zwar in die Bauchmuskulatur von Meerschweinchen) implantiert wird. Dabei kam es auf folgende Fragen an:

1. Wie lange ist das Implantat im Organismus nachweisbar?
2. Begünstigt das mit dem Hodenimplantat gleichzeitig verabreichte Milz- und Thymusgewebe die Überlebensdauer des Implantates oder beschleunigt es die Degenerationserscheinungen?
3. Auf welchen Faktoren beruhen evt. auftretende Degenerationserscheinungen des Implantates?

Außer Acht gelassen wurde bei diesen Untersuchungen die eventuell auftretende Wirkung am Erfolgsorgan.

2. Material und Methodik

Versuchstiere: Zur Transplantation gelangten die zerkleinerten Hoden von zwei frisch getöteten *Kaninchen* (Alter ca. 3 Monate). Als Wirtstiere dienten 27 *Meerschweinchen*.

Während 9 Meerschweinchen nur Hodengewebe allein einverleibt wurde, bekamen 9 Meerschweinchen das Hodengewebe gleichzeitig mit Milzgewebe eines jungen Meerschweinchens und 6 Meerschweinchen das Hodengewebe gleichzeitig mit Thymusgewebe des getöteten Kaninchens injiziert. Den übrigen 3 Meerschweinchen wurde das Hodengewebe gleichzeitig mit Milzgewebe des getöteten Kaninchens gespritzt.

Zusammenfassend sei folgende Übersicht gegeben:

Kaninchen-Hoden in Meerschweinchen implantiert			
alleine	mit Meerschwein. Milz	mit Kaninchen Thymus	mit Kaninchen Milz
9 Tiere	9 Tiere	6 Tiere	3 Tiere
insgesamt = 27 Tiere			Tabelle 1

Methode: Die einzelnen Organe wurden unter sterilen Kautelen dem Spendertier entnommen und auf einer körperwarmen, mit physiologischer Kochsalzlösung benetzten Glasplatte mit dem Starmesser in kleine Gewebsfragmente von ca. 1 mm Kantenlänge zerschnitten (zur genaueren Information s. K. Fr. BAUER „Methodik der Gewebezüchtung“, Stuttgart 1954). Die Gewebsfragmente brachten wir in eine mit Ringer-Lösung gefüllte Petrischale und injizierten von hier aus unmittelbar mittels einer breiten Injektionskanüle ungefähr 1 ccm Zellsuspension (das Verhältnis flüssige: feste Bestandteile betrug 1:1) zwischen die Bauchmuskulatur des Wirtstieres unter Wahrung der größtmöglichen Asepsis.

Beobachtungsdauer: Nach 4—5 Tagen entwickelte sich an der Injektionsstelle bei einem Großteil der Versuchstiere (s. Tab. 2) ein derber, gut abgrenzbarer Tumor. Die Größe der Tumoren schwankte je nach dem zeitlichen Abstände vom Implantationstage zwischen Erbsen- und Stecknadelkopfgroße. Bei einigen Versuchstieren konnte ein fühlbarer Tumor nicht nachgewiesen werden (s. Tab. 3). Entweder wurde hier das Implantat in die Bauchhöhle injiziert, oder es wurde je nach Reaktionslage des einzelnen Tieres frühzeitig resorbiert.

Übersicht über die Versuchstiere, bei denen man zu den bestimmten
Tötungszeiten einen Tumor nachweisen konnte:

Kaninchen-Hoden in Meerschweinchen transplantiert

Tötungszeit	Gruppe I alleine	Gruppe II mit Meerschw.- Milz	Gruppe III mit Kaninchen- Thymus	Gruppe IV mit Kaninchen- Milz
nach 8 Tagen	2 Tiere	3 Tiere	2 Tiere	1 Tier
nach 19 Tagen	3 Tiere	2 Tiere	1 Tier	—
nach 28 Tagen	2 Tiere	—	2 Tiere	—

7 Tiere

5 Tiere

5 Tiere

1 Tier =
18 Tiere

Tabelle 2

Übersicht über die Versuchstiere, bei denen sich *kein* Tumor nachweisen ließ:

Kaninchen-Hoden in Meerschweinchen implantiert

Tötungszeit	Gruppe I alleine	Gruppe II Meerschw.- Milz	Gruppe III Kaninchen- Thymus	Gruppe IV Kaninchen- Milz
nach 8 Tagen	1 Tier	—	—	—
nach 19 Tagen	—	1 Tier	1 Tier	1 Tier
nach 28 Tagen	1 Tier	3 Tiere	—	1 Tier
2 Tiere		4 Tiere	1 Tier	2 Tiere = 9 Tiere

Tabelle 3

Es ergibt sich also ein Verhältnis 18 Tiere : 9 Tiere = 2 : 1; Auf die gesamte Tierzahl bezogen ergibt sich ein Verhältnis von:

18 Tiere : 27 Tiere = 2 : 3 (mit Tumor)

9 Tiere : 27 Tiere = 1 : 3 (ohne Tumor)

d. h. bei $\frac{2}{3}$ der Versuchstiere ließ sich ein Tumor nachweisen, während $\frac{1}{3}$ der Versuchstiere nicht zur histologischen Untersuchung herangezogen werden konnte, da ein fühlbarer Tumor vermißt wurde.

Tötung und histologische Aufarbeitung der Tiere: Die Tiere wurden mit Äther betäubt und nach Eröffnung der Carotiden erfolgte langsames Ausbluten.

Bei der Eröffnung der Bauchhöhle zeigte sich ein gut abgrenzbarer, violett-roter Tumor in der Bauchmuskulatur, der sorgfältig, unter Vermeidung jeglicher Alterationen, mit der Schere entfernt wurde und 24 Stunden lang in Susa-Lösung zur Fixierung gelangte. Hernach aufsteigende Alkoholreihe, Methylbenzoat, Benzol-Paraffin, Paraffineinbettung, Serienschritte. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin.

Außerdem fertigten wir von einem kleinen Gewebsfragment des zu transplantierenden Kaninchenhodens ein histologisches Präparat an, dessen Beschreibung den Befunden vorangestellt sei (vergl. hierzu Abb. 1).

Die einzelnen Keimstränge sind gegen das Zwischengewebe durch eine deutlich sichtbare Tunica propria abgegrenzt. Nach innen zu schließt sich das Keimepithel an, das entweder das ganze Tubulusslumen ausfüllt oder einen zentralen Kanal frei läßt. Dieser Kanal ist meist mit feinen wabigen Plasmaszügen und mit körnigen, durch Fixierung ausgefälltem Gerinnsel erfüllt.

Das Keimepithel besteht in der Hauptsache aus Spermatogonien. Daneben finden sich Spermatocyten I. Ordnung mit großen, locker strukturierten Kernen. Dem Tubulusslumen am nächsten liegen die Spermatocyten II. Ordnung. Einzelne dieser Zellen befinden sich in den verschiedenen mitotischen Teilungsphasen.

Das Zellplasma ist von grobwabiger Struktur; die Zellgrenzen sind deutlich nachweisbar.

Das Hodenzwischengewebe ist von einzelnen Bindegewebszellen durchsetzt.

3. Befunde

Gruppe I: *Reines Hodenimplantat*

1. Tier nach 8 Tagen:

Im mikroskopischen Übersichtsbild sehen wir ein kernreiches Infiltrat, das zwischen der Bauchmuskulatur liegt und sich gegen dieses relativ gut abgrenzen läßt (s. Abb. 2). Stellenweise setzt sich die Infiltration in das Zwischengewebe der Muskulatur fort, was ein Auseinanderweichen der einzelnen Muskelfasern bedingt.

Bei stärkerer Vergrößerung erweist sich das Infiltrat als ein typisches Granulationsgewebe. Wir sehen neu gebildete Gefäße, Endothelröhren mit protoplasmareichen Endothelzellen, deren Kerne deutlich in das Lumen vorspringen, vereinzelt polymorphkernige Leukocyten, sowie reichlich eosinophile Leukocyten, Fibroblasten, lymphocytäre Elemente und schließlich Makrophagen.

Auffallend ist die starke Vaskularisation der Randzone. Die meisten Gefäßlumina jedoch sind ausgefüllt mit thrombosierten, hyalinen Massen. Im Zentrum des Tumors ist die Gefäßversorgung spärlich.

Von dem Granulationsgewebe heben sich deutlich die implantierten Hodenzellen ab, deren histologische Struktur ganz von der örtlichen Lage im Tumor abhängig ist. Am besten sind die Hodentubuli in der Randzone des Implantates erhalten (s. Abb. 3). Das Keimepithel wird deutlich durch die Tunica

propria von der Umgebung abgegrenzt. Die Zellkerne der Keimzellen sind gut gefärbt und weisen Chromatinstruktur mit gut erkennbaren Kernkörperchen auf. Das Protoplasma dagegen ist getrübt und zeigt stellenweise hyalintropfige Entmischung. Das Keimepithel hat seine typische Anordnung verloren, die Zellkerne liegen ungeordnet durcheinander. Im Zentrum des Tumors verwischt sich mehr und mehr die Struktur des Tubulus. An manchen Stellen läßt die eigentümliche Anordnung des Granulationsgewebes auf bindegewebige Umwandlung des Implantates schließen. Wieder andere Tubuli weisen in ihrem Inneren nekrotische Massen auf. Die Tunica propria dagegen ist meist gut erhalten.

2. Tier nach 8 Tagen:

Das Infiltrat liegt zwischen der Muskulatur und setzt sich stellenweise in das Interstitium fort. Im Zentrum finden wir Zonen der Nekrose und der hyalinen Verquellung. An diesen Stellen weisen die Tubuli in ihrem Innern entweder grobschollige Gewebstrümmer auf, oder sie besitzen eine große Affinität zu Eosin. Dazwischen finden sich mit Eosin färbbare kollagene Bänder. Teilweise sind im Inneren der Tubuli kleine Rundzellen zu erkennen, welche eine Phagocytose des implantierten Gewebes bedingen. Bei manchen nekrotischen Tubuli ist jedoch eine Tunica propria noch deutlich sichtbar. Nach der Peripherie zu finden sich fast unveränderte Tubuli mit gut erhaltenem Keimepithel. Nur das Protoplasma weist Trübungen auf, die Zellgrenzen sind verwischt.

Das Granulationsgewebe baut sich in der Hauptsache aus den schon oben beschriebenen Elementen auf wie neutrophilen und eosinophilen Leukocyten, Fibroblasten, Makrophagen und Lymphocyten. Daneben finden sich reichlich Gefäßsprossungen.

In der Randzone finden wir ein lockeres, weitmaschiges Bindegewebe mit spindelförmigen Zellen.

1. Tier nach 19 Tagen:

Das Infiltrat läßt sich gegen die umgebende Muskulatur gut abgrenzen. Es baut sich auf aus gelapptkernigen neurophilen, vor allem aber eosinophilen Leukocyten, ferner aus Zellen mit lockerem, blasigen Kern und syncytialem Plasma, sowie auf Rundzellen verschiedener Größe.

An der Grenze zur Muskulatur finden sich spindelförmige Zellen mit länglichen, an beiden Enden spitz zulaufenden Kernen, ähnlich glatten Muskelzellen (s. auch PISCHINGER 1953).

Die Hodentubuli befinden sich in fortgeschrittenem Stadium der Degeneration. Ihr Lumen ist erfüllt von einer großen Anzahl nicht mehr genau zu

differenzierenden kernhaltigen Elementen. Die Tunica propria ist nur noch in Umrissen angedeutet. Das Lumen anderer Tubuli ist erfüllt von großen, ovalen, teils eingebuchteten Kernen, die in einem völlig strukturlosen Stroma liegen (s. Abb. 4).

2. Tier nach 19 Tagen:

Das Infiltrat, das sich stellenweise auch in das Zwischengewebe der Muskulatur fortsetzt, besteht in der Hauptsache aus Rundzellen, eosinophilen Leukocyten und aus Zellen mit ovalen, meist gebuchteten Kernen, bei denen es sich um Fibroblasten und Makrophagen handelt. Zwischen Infiltrat und Muskulatur erstreckt sich ein sehr lockeres, weitmaschiges Bindegewebe mit spindelförmigen Zellen.

In dem Granulationsgewebe fallen lichtere Stellen auf, die durchsetzt sind von großen, runden, teils ovalen Zellkernen mit deutlich sichtbaren Kernkörperchen und Chromatinstruktur. Man kann aus der Anordnung dieser Zellkerne und des umgebenden Bindegewebes auf völlig degenerierte, bindegewebig umgewandelte Hodentubuli schließen (s. Abb. 5).

3. Tier nach 19 Tagen:

Das Implantat, welches in einem kernreichen Granulationsgewebe liegt, ist durch eine Bindegewebsschicht von der Umgebung abgegrenzt. Die Tubuli sind sämtlich der Nekrose anheimgefallen. Einige heben sich noch von der Umgebung ab durch eine deutlich erhaltene Tunica propria. Sonst findet sich von dem Implantat nur eine grob-schollige Masse. Außerhalb der bindegewebigen Abgrenzung beobachten wir ein lockeres, oedematös geschwollenes Bindegewebe mit langen, spindelförmigen Zellen.

1. Tier nach 28 Tagen:

Das zwischen der Muskulatur liegende Infiltrat ist im Vergleich zu den vorher beschriebenen Präparaten ziemlich klein. Es baut sich auf aus lymphocytären Elementen, Fibroblasten, Makrophagen und in der Randzone vor allem aus eosinophilen Leukocyten. Die Hodentubuli sind degeneriert (hyaline, kernarme Massen, die bei stärkerer Vergrößerung eine eigenartige, walzenförmige Struktur erkennen lassen s. Abb. 6). In ihrer Umgebung sind Zellelemente sichtbar, die mit braunen Körnchen beladen sind. Es handelt sich hier um Pigmentzellen oder nach KNAKE 1953 um „Pigmentmakrophagen“. Die Gefäße, die zwischen der Muskulatur liegen weisen eine Verdickung und zellige Infiltration ihrer Wände auf. Ihr Lumen ist erfüllt mit hyalinen Massen, die sich mit Eosin gut färben.

2. Tier nach 28 Tagen:

Das Implantat ist gegen die umgebende Muskulatur durch eine Bindegewebskapsel scharf abgegrenzt. Zwischen Muskulatur und Bindegewebskapsel schiebt sich ein sehr lockeres, oedematöses Bindegewebe. Die Hodentubuli sind in der Mehrzahl nekrotisch, weniger bindegewebig degeneriert. Jedoch ist kein einziger gut erhaltener Tubulus mehr zu erkennen. Im Granulationsgewebe sind vereinzelt Plasmazellen zu sehen.

Gruppe II, Hodenimplantat mit Milzimplantat vom Meerschweinchen.

1. Tier nach 8 Tagen:

Im Übersichtsbild sehen wir ein Infiltrat, das sich nicht scharf abgrenzen läßt und bis in das Interstitium der angrenzenden Muskulatur reicht. Im Zentrum des Infiltrates finden wir eine starke kollagene Verödung. Die Randzone ist gut vaskularisiert, das Lumen der Gefäße erfüllt mit hyalinen Massen, die sich mit Eosin gut anfärben lassen.

Von dem implantierten Milzgewebe sind die Venensinus mit deutlich vorspringenden Endothelzellen zu erkennen. Unter dem Gewirr von lymphocytären Elementen lassen sich Reticulumzellen mit ihren länglich ovalen, oft etwas gebogenen Kernen nachweisen.

Am Rande des Infiltrates sind nur einzelne, verhältnismäßig gut erhaltene Hodentubuli zu erkennen. Im Gegensatz zu dem reinen Hodenimplantat nach 8 Tagen (s. Abb. 3) ist die Abgrenzung der Zellkerne des Keimepithels viel undeutlicher, die Chromatinstruktur verblaßt und stellenweise völlig verschwunden. Auch das Protoplasma hat seine wabige Struktur verloren und zeigt alle Übergänge von der trüben Schwellung bis zur hyalintropfigen Entartung. Die Tunica propria ist nur noch in schattenhaften Umrissen angedeutet (s. Abb. 7). Die übrigen Tubuli sind völlig degeneriert und der Nekrose anheimgefallen. Ihr Lumen ist angefüllt mit grob-scholligen Massen, die von zahlreichen kleinen Rundzellen durchsetzt sind.

2. Tier nach 8 Tagen:

Das Infiltrat läßt sich gegen die Muskulatur nicht scharf abgrenzen. Die im Zentrum gelegenen Hodentubuli sind alle der Degeneration anheimgefallen und die Lumina sind erfüllt von grobscholligen Massen und von Rundzellen. Die Tunica propria ist nur noch spärlich angedeutet (s. Abb. 8).

Von dem implantierten Milzgewebe ist nichts mehr nachzuweisen. Es hat sich ein typisches Granulationsgewebe ausgebildet mit Gefäßsprossungen, lymphocytären Elementen, Fibroblasten und Makrophagen. Dazwischen sind eosinophile Leukocyten zu finden, vor allem in der Randzone.

Das Infiltrat wird zum Teil umgeben von einem lockeren, oedematös geschwollenen Bindegewebe.

3. Tier nach 8 Tagen:

Zwischen Muskulatur und Kutis findet sich ein ausgedehntes Infiltrat, dessen Zentrum nekrotisch ist. Diese Nekrose ist durchsetzt von zahlreichen kleinen Rundzellen. Von dem Hodenimplantat ist hier nichts mehr zu erkennen. Nur in der Pheripherie liegen vereinzelt Tubuli im Stadium der beginnenden Nekrose oder der bindegewebigen Umwandlung. Derartige, im Stadium der bindegewebigen Umwandlung begriffenen Tubuli sind von mehreren konzentrischen Schichten von Bindegewebszellen umgeben.

Von dem implantierten Milzgewebe sind deutlich die Venensinus mit den Endothelzellen zu erkennen. In dem Maschenwerk der Reticulumzellen liegen Lymphocyten verschiedenen Reifestadiums. Ab und zu kann man verärrnernde größere Arterien beobachten, deren Lumen spärlich erfüllt ist mit Zellen der lymphatischen und myeloischen Reihe, manchmal auch mit Fibroblasten.

Die einzelnen Gefäße sind von ausgedehnten Zellenhäufungen umgeben. Die Gefäßwände sind hyalin verdickt und von kleinen Rundzellen durchsetzt.

1. Tier nach 19 Tagen:

Das im Zentrum des Infiltrates befindliche Hodenimplantat ist völlig der Nekrose anheimgefallen. Teils sind die Lumina der Tubuli mit kernhaltigen Elementen erfüllt (s. Abb. 9), teils ist von dem Implantat nur noch eine rötliche, homogene Masse zu erkennen. An das nekrotische Zentrum schließt sich eine Zone fibrinoider Verquellung an. Darauf folgt ein kernreiches Granulationsgewebe, das durchsetzt ist vorwiegend mit lymphocytären Elementen und eosinophilen Leukocyten, Dazwischen finden sich degenerierte Arteriolen mit aufgesplitterter Media. Die größeren Gefäße jedoch sind ausgefüllt mit hyalinen Massen und zeigen in ihrer Umgebung Zellanhäufungen. Zwischen Muskulatur und Granulationsgewebe verläuft eine Zone eines lockeren, weitmaschigen Bindegewebes, welches aus spindelförmigen Zellen mit länglichen, an beiden Enden spitz zulaufenden Zellkernen besteht. Vereinzelt finden wir mehrkernige Fremdkörperriesenzellen (s. Abb. 10).

2. Tier nach 19 Tagen:

Das ganze Implantat ist der Nekrose anheimgefallen. Im Zentrum finden wir ausgedehnte Zonen fibrinoider Verquellung, in denen wir in schattenhaften Umrissen massenhaft Fragmente von Zellkernen erkennen können. Andere Zonen der fibrinoiden Verquellung sind durchsetzt von kleinen Rundzellen und von eosinophilen Leukocyten.

An der Peripherie findet sich ein zellreiches Granulationsgewebe, welches durchsetzt wird von Bindegewebszellen in fischzugähnlicher Anordnung. Auch hier ist der Reichtum an eosinophilen Zellelementen auffallend. Die Gefäße sind erfüllt mit hyalinen Massen. In ihrer Umgebung finden sich ausgedehnte Zellinfiltrationen. Die Gefäßwände sind stellenweise verdickt.

Gruppe III, *Hodenimplantat mit Thymusimplantat vom Kaninchen.*

1. Tier nach 8 Tagen:

Das ziemlich große und ausgedehnte Infiltrat setzt sich stellenweise in das Interstitium der Muskulatur fort. Im Zentrum ist das Hodenimplantat der Nekrose anheimgefallen. Die meisten Tubuli sind erfüllt mit kleinen Rundzellen, deren Zellkerne entweder deutlich von der Umgebung abgegrenzt sind, oder allmählich in den hyalinen Massen verdämmern, so daß wir schließlich Tubuli vorfinden, die nur noch von einer homogenen, hyalinen, mit Eosin rot angefärbten Masse ausgefüllt sind.

In der Außenzone der Nekrose liegen noch relativ gut erhaltene Hodentubuli. Die Kerne des Keimepithels sind gut gegen die Umgebung abgrenzbar. Chromatinstruktur und Kernkörperchen fallen deutlich ins Auge. Das Protoplasma ist getrübt zeigt aber an manchen Stellen noch Zellgrenzen. Die Tunica propria jedoch beginnt stellenweise sich aufzulösen (s. Abb. 11).

Von dem Thymusplantat ist histologisch nichts mehr nachzuweisen, nur der Reichtum an lymphocytären Elementen läßt auf die Implantation von lymphatischen Gewebe schließen.

Das Granulationsgewebe setzt sich ferner aus eosinophilen Leukocyten, Fibroblasten und Makrophagen zusammen.

Die Gefäße sind voll von hyalinen Massen, in denen vereinzelt eosinophile und neutrophile Leukocyten nachzuweisen sind. Auch finden wir um manche Gefäße wieder ausgedehnte Zellinfiltrationen sowie hyaline Verdickung der Gefäßwand.

2. Tier nach 8 Tagen:

Das Infiltrat befindet sich zwischen Muskulatur und Bauchhaut. Die Mehrzahl der Tubuli ist der Nekrose anheimgefallen. Die nekrotischen Tubuli liegen jedoch nicht zusammengeballt in einem nekrotischen Zentrum, sondern diffus zerstreut in dem stark entwickelten Granulationsgewebe. Daneben finden sich Keimstränge mit relativ deutlich erhaltener histologischer Struktur. Von dem durch trübe Schwellung veränderten Zellprotoplasma heben sich deutlich die Kerne des Keimepithels ab. Die Tunica propria ist an man-

chen Stellen durchbrochen, von wo aus histiocytäre und lymphatische Elemente in das Innere des Tubuluslumen eindringen (s. Abb. 12).

1. Tier nach 19 Tagen:

Das relativ kleine Infiltrat läßt sich gegen die Umgebung gut abgrenzen. Es ist durchsetzt von hellen Zonen, die weniger zellig infiltriert sind, in denen aber besonders große Zellkerne mit deutlichen Kernkörperchen und deutlicher Chromatinstruktur auffallen. Sie sind eingebettet in eine homogene Grundsubstanz. Daran schließt sich ein kernreiches Granulationsgewebe, das vor allem aus lymphocytären Elementen besteht (Abb. 13). Bei den oben genannten Zonen handelt es sich um bindegewebig organisierte Hodentubuli.

1. Tier nach 28 Tagen:

Zwischen der Muskulatur findet sich ein kleines, langgestrecktes Infiltrat, das in seinem Inneren eine Zone ausgedehnter Nekrose und Hyalinisierung aufweist. Dazwischen liegen eingestreut grobschollige, blau angefärbte Massen, welche durch einen kleinen Spaltraum von der Umgebung getrennt sind. Es handelt sich hier um Verkalkungszonen.

Eine Zone mehrschichtigen Bindegewebes umgibt das zugrundegegangene Implantat und grenzt es scharf von der Muskulatur ab. Mehr der Peripherie zu gelegen finden wir eine große Anzahl bindegewebig organisierter Tubuli s. Abb. 14).

2. Tier nach 28 Tagen:

Das Infiltrat ist bis auf einen kleinen Rest resorbiert. Es besteht aus einem Granulationsgewebe, das sich vorwiegend aus lymphocytären Elementen, Fibroblasten, Makrophagen und eosinophilen Leukocyten zusammensetzt. Dazwischen eingestreut liegen bindegewebig degenerierte Hodentubuli.

IV. Gruppe, Hodenimplantat mit Milzimplantat vom Kaninchen

1. Tier nach 8 Tagen:

Das zwischen der Bauchmuskulatur liegende Infiltrat setzt sich bis in das Interstitium der Muskulatur fort. Im Zentrum findet sich das völlig nekrotische Implantat. Nur am Rande liegen noch einige relativ erhaltene Hodentubuli. Die Zellkerne des Keimepithels sind deutlich von der Umgebung abgegrenzt und weisen Chromatinstruktur und Kernkörperchen auf. Das Plasma ist getrübt, Zellgrenzen sind nicht mehr nachweisbar, dagegen ist die Tunica propria noch deutlich sichtbar.

Zwischen Implantat und Muskulatur liegt eine Zone lockeren Bindegewebes mit weitmaschigen Interzellulärräumen und spindelförmigen Zellen. Daran

schließt sich eine Zone an, die dicht mit lymphocytären Elementen und Bindegewebszellen durchsetzt ist. Auffallend ist die starke Eosinophilie.

Das Milzgewebe ist zum Teil noch gut erhalten. In den Venensinus, deren Endothelzellen gut zu erkennen sind, liegen vereinzelt Blutzellen der myeloischen und lymphatischen Reihe. Zentralarterien sind nicht nachzuweisen.

4. Auswertung und Diskussion

Nachdem wir nun die einzelnen Befunde überblicken, können wir ganz allgemein sagen: *Die injizierten Gewebe bleiben nicht am Leben sondern gehen zugrunde*, worauf in früheren Arbeiten K. Fr. BAUER schon hingewiesen hat. An Hand der Befunde soll im folgenden die eingangs gestellte Frage diskutiert werden, ob die Versuche mit reinem Hodenimplantat gegenüber den Versuchen mit gemeinsamer Implantation von Hoden- und lymphatischem Gewebe zeitlich die gleichen histologischen Veränderungen der Hoden-Tubuli aufweisen, oder ob sie sich hinsichtlich der Überlebensdauer des Hodenimplantates wesentlich unterscheiden.

Bei dem reinen Hodenimplantat lassen sich nach acht Tagen in der Mehrzahl histologisch fast unveränderte Tubuli nachweisen (s. Abb. 3), die nur hinsichtlich einer Trübung des Zellprotoplasmas (trübe Schwellung) und dem Verwischen der Zellgrenzen eine Störung im Zellstoffwechsel ahnen lassen. Nach drei Wochen kann man von einer Degeneration des gesamten implantierten Gewebes sprechen, welche mit der vierten Woche ihren Höhepunkt erreicht hat (s. Abb. 8).

Betrachten wir das Hodenimplantat, dem Milzgewebe vom Meerschweinchen beigelegt wurde, so sehen wir, daß die einzelnen Tubuli bereits nach acht Tagen weitgehende Verfallserscheinungen aufweisen (s. Abb. 7). Die Zellkerne, deren Kernmembrane undeutlich geworden sind, liegen in einer trüben, homogenen Masse eingebettet. Die Tunica propria ist undeutlich geworden. Rundzellen dringen in das Innere des Tubulus ein (s. Abb. 9). Nach 28 Tagen ist bereits eine völlige Resorption des Implantates eingetreten.

Eine Mittelstellung hinsichtlich der Degenerationserscheinungen nimmt das Hodenimplantat ein, welches gleichzeitig mit Thymusgewebe vom Kaninchen den Versuchstieren gespritzt wurde. Nach acht Tagen haben die Zellkerne des Keimepithels teilweise ihre Chromatinstruktur und ihre scharfe Begrenzung gegen das getrübbte Protoplasma verloren. Dagegen ist stellenweise noch deutlich die Tunica propria erhalten (s. Abb. 12). Nach 19 Tagen ist das Tubulolumen erfüllt von einer homogenen, mit Eosin rötlich gefärbten Masse, in welcher in schattenhaften Umrissen die Kerne von kleinen Rundzellen zu

erkennen sind. Die Tunica propria befindet sich im Stadium der Auflösung. Nach 28 Tagen sind nur noch bindegewebig organisierte Tubuli vorhanden. Die Befunde der Gruppe IV = Hodenimplantat mit Milzimplantat vom Kaninchen decken sich mit den Befunden der Gruppe II = Hodenimplantat mit Milzimplantat vom Meerschweinchen.

Ferner wurde in der Auswertung der Befunde eine Auszählung der relativ gut erhaltenen sowie der nekrotischen Tubuli vorgenommen. Allerdings konnte die Auszählung nur an drei Versuchstieren durchgeführt werden, da die übrigen Implantate bereits einer zu ausgedehnten Nekrose anheimgefallen waren, so daß die einzelnen nekrotischen Tubuli nicht mehr deutlich voneinander abzugrenzen waren.

Zur Auszählung gelangten die Hodenimplantate folgender Versuchstiere (vergl. hierzu Tabelle 1):

- 1 Tier aus Gruppe I nach 8 Tagen
- 1 Tier aus Gruppe II nach 8 Tagen
- 1 Tier aus Gruppe III nach 8 Tagen

Es wurden je 500 Tubuli ausgezählt. Die Ergebnisse waren folgende:

	insges.	gut	nekr.	auf 100 norm. Tubuli kommen % nekr. Tub.
Tier aus Gruppe I = Ho. Impl. alleine	500	265	235	88,7
Tier aus Gruppe II = Ho. Impl. + Milz v. Meerschweinchen	500	119	381	320,2
Tier aus Gruppe III = Ho. Impl. + Thymus v. Kaninchen	500	123	377	306,5

Tabelle 4

Setzen wir die Prozentzahl der nekrotischen Tubuli des Tieres aus Gruppe I = 1, so bekommen wir ein Verhältnis von:

$$1:3,6:3,5$$

d. h. in den Hodenimplantaten, die gleichzeitig mit lymphatischen Gewebe gespritzt wurden, finden sich rund 3,5 mal mehr nekrotische Tubuli als in den reinen Hodenimplantaten.

Man muß sich klar darüber sein, daß diese gefundenen Werte keine Allgemeingültigkeit besitzen können, denn die Zahl der ausgezählten Versuchstiere ist viel zu gering, um die oben angeführten Werte einigermaßen statistisch sichern zu können. Ferner sind die Ergebnisse jeweils abhängig von der augenblick-

lichen Reaktionslage des Tierorganismus, wobei vor allem Geschlecht, Alter und nicht zuletzt die Abstammung der Tiere eine große Rolle spielen.

Immerhin zeigt Tabelle 4 mit den vorher beschriebenen histologischen Befunden insofern eine Übereinstimmung, als bei den Hodenimplantaten, die gleichzeitig mit lymphatischen Gewebe gespritzt wurden, bereits *nach acht Tagen sich ausgeprägtere Degenerationserscheinungen bemerkbar machen, als bei den reinen Hodenimplantaten.*

Allen Befunden gemeinsam ist die bereits acht Tage nach der erfolgten Implantation auftretende Nekrose der zentralen Partien des Implantates. Wie können wir uns diese Beobachtung wohl erklären?

Im Zentrum eines Transplantates sind die Diffusionsverhältnisse für Nahrungsstoffe und Sauerstoff besonders schlecht. Aus dem gleichen Grunde können auch Abbauprodukte aus den zentralen Partien schlecht abtransportiert werden (s. auch KNAKE 1955, Virchows Archiv S. 545). Das Gewebe stirbt ab. In der Peripherie dagegen herrschen für den Stoffaustausch günstigere Bedingungen, da die Nahrungsstoffe nicht erst verschiedene dicke Gewebsschichten zu passieren haben.

Nach KNAKE kann ein frei verpflanztes Transplantat in gewisser Hinsicht mit den Gewebsschnitten verglichen werden, die bei der von WARBURGersonnenen Methode für Stoffwechsellmessungen benötigt werden.

„Betrachten wir einen Gewebsschnitt in einer Lösung, aus der er Stoffe aufnimmt und in die er Stoffe abgibt, so wird sich bei relativ großem Stoffverbrauch und dickem Gewebsschnitt wegen der Langsamkeit der Diffusion nur eine mehr oder weniger tiefe Rindenschicht des Gewebes an dem Stoffwechsel beteiligen können. Der Kern dagegen bleibt von den Stoffwechselvorgängen unberührt. Nimmt die Dicke des Schnittes laufend ab, so wird auch schließlich der Kern in die Stoffwechselvorgänge mit einbezogen. Die Schnittdicke, bei der dies eintritt, wird als „Grenzschnittdicke“ d' bezeichnet. Die Grenzschnittdicke hängt im wesentlichen ab von der Größe des Stoffumsatzes, von der Diffusionskonstante der reagierenden Stoffe und von dem Einfluß der Konzentration auf den Stoffumsatz“ (nach KNAKE 1950 aus O. WARBURG, „Über den Stoffwechsel von Tumoren“, Berlin 1926).

Atmet das Gewebe in Sauerstoff, so berechnet sich die Grenzschnittdicke d' nach WARBURG nach der Gleichung

$$d' = \sqrt{8 c_0 \frac{D}{A}}$$

A = Verbrauch des Gewebes an Sauerstoff je Volum- und Zeiteinheit

D = Diffusionskonstante des Sauerstoffes in das betreffende Gewebe

c_0 = Sauerstoffkonzentration an der Grenzfläche zwischen Schnitt und umgebender Lösung.

KNAKE 1952 konnte bei Milztransplantationen durch Berücksichtigung der von WARBURG angegebenen Grenzschnittdicke autolytische und heterolytische Prozesse als Folgen anoxämischer und dysorischer Schädigungen ausschließen.

Die Gewebsfragmente von ca. 1 mm Kantenlänge, die wir zum Zwecke der Implantation herstellten, genügen der Warburg-Gleichung. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß durch die Injektion in die Muskulatur des Wirtstieres die einzelnen Gewebsfragmente wieder zu einem größeren Gewebekomplex zusammengelagert werden und daß außerdem das umgebende Granulationsgewebe eine ausreichende Diffusion der Nährstoffe erschwert (s. Abb. 15). Dadurch stellen sich ähnlich ungünstige Bedingungen ein wie bei der Transplantation größerer Organstücke; die zentralen Gewebsanteile fallen durch die ungenügende Sauerstoffversorgung der Nekrose anheim, während die Zellen an der Peripherie durch die besseren Ernährungsbedingungen längere Zeit am Leben erhalten werden können.

LETTERER 1934 beobachtete bei seinen Transplantationsversuchen mit homoplastischem Lebergewebe neben einer zentralen Nekrose auch eine Nekrotisierung der Randzone, also des Gewebsanteils, der in unmittelbarem Stoffaustausch mit dem umgebenden Wirtsorganismus stand. Diese Beobachtung konnte an unseren Versuchen nicht bestätigt werden. Es ist jedoch interessant, daß der Organismus durch seinen Säftestrom zwar wachstumsfördernde, aber auch wachstumshemmende Kräfte auf das Transplantat ausüben kann.

SCHÜRMANN 1934 schreibt die Randnekrose dem ausgetretenen Serum zu und bezeichnet den Vorgang als *Dysorie*.

Ob den Degenerationserscheinungen, die man an Transplantaten beobachten kann, immunbiologische Prozesse zugrunde liegen, darüber gehen die Meinungen noch weit auseinander. Viele Transplantationsforscher nehmen an, daß Homotransplantate, vor allem aber Heterotransplantate als Antigen wirken und im Sinne einer Antigen-Antikörperreaktion zum Untergang des Transplantates führen. Die sensibilisierende Wirkung kann dabei sowohl vom Wirt, als auch vom Transplantat ausgehen (WOODRUFF and FORMAN 1950, STARK 1954, WAGENFELD 1954). In diesem Zusammenhang sei eine Arbeit von MEDAWAR referiert (nach KNAKE, Virchows Archiv 1955 S. 523), der mit allem Nachdruck die Immunitätshypothese für das Transplantationsgeschehen vertritt.

„Autor verpflanzte auf den gleichen Empfänger wiederholt Haut, das erstmal sechs Hautstücke und in der zweiten Sitzung nach 16 Tagen, wenn diese abgestoßen werden, abermals 2—3 ähnliche Hautstückchen. Stammt nun das Hautstück aus der zweiten Verpflanzung von einem anderen Spender als die ersten, so wird es durch sie nicht beeinflusst. Ist der zweite Spender aber mit

dem ersten identisch, so verhält sich das zweite Transplantat anders als die ersten. Die Abstoßung erfolgt schneller und die Hyperplasie der Epidermis, die sonst bei Hauthomöotransplantaten eintritt, bleibt bei ihm aus“.

Ähnliche Versuche wurden schon früher von SCHÖNE 1912 unternommen, der durch Vorbehandlung der Versuchstiere mit artgleichem Gewebe eine verminderte Resistenz gegenüber einem artgleichen Transplantat erzielte, was SCHÖNE zu dem Begriff der „Transplantationsimmunität“ veranlaßte.

Man nimmt heute an, daß die gewebserstörende Wirkung eines sensibilisierten Organismus auf der Bildung sogenannter *Cytotoxine* beruht (MEDAWAR 1948, HARDERS 1954). Nach KNAKE liegen der Entstehung derartiger Immuncytotoxine ähnliche Verhältnisse zugrunde, wie bei dem Wachstum der R_H-positiven Feten im Körper der r_H-negativen Mutter. „Der Transplantatempfänger könnte gegen das von Zellen abstammende Antigen Cytotoxine bilden, mit dem das Transplantat durch die Säfte des Wirtes in Berührung kommen könnte“ (KNAKE 1955). Diese Cytotoxine schädigen völlig gesunde Zellen derart, daß sie binnen weniger Tage, ja binnen weniger Stunden absterben und völlig degenerieren.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit weist KNAKE 1955 darauf hin, daß bei den Rückbildungsvorgängen und Degenerationerscheinungen bei Homotransplantaten, vor allem aber bei Heterotransplantaten weniger immunbiologische Prozesse, als vielmehr Gefäßprobleme im Vordergrund stehen. Ein Transplantat könne nur überleben, wenn seine Gefäße mit denen des Transplantatbettes verschmelzen und neu mit Blut durchströmt werden. Diesem Vorgang werden sogenannte *Erbfaktoren* zugrundegelegt, wie KNAKE durch Versuche an Ratteninzuchtstämmen bestätigen konnte. „Von der Identität oder Nichtidentität der betreffenden Erbfaktoren hängt das Schicksal des verpflanzten Gewebes ab. Nun beeinflussen diese nicht etwa das Transplantat unmittelbar in all seinen Strukturen. Sie wirken sich nur auf eine einzige Gewebskomponente aus, allerdings auf eine solche, die durch ihre Funktion eine Schlüsselstellung inne hat, nämlich die Gefäße der Gefäßwände. Stimmen die für die Gewebsverträglichkeit ausschlaggebenden Erbfaktoren überein, so bleiben die Wände der transplantateigenen Gefäße intakt und die Gefäße werden neu durchströmt. Stimmen sie nicht überein, so obliterieren diese und degenerieren“ (KNAKE, Virchows Archiv 1955 b, S. 552).

In diesem Zusammenhang sei auf die von SNEEL erforschten „Genetischen Gesetze der Transplantation“ verwiesen.

Fassen wir nochmals kurz zusammen: Die Meinungen über das Zustandekommen der Untergangerscheinungen an Transplantaten gehen auseinander. Auf der einen Seite wird die Ursache in immunbiologischen Vorgängen ge-

sucht, auf der anderen Seite steht das Gefäß- und somit das Durchblutungsproblem an erster Stelle.

Können wir auf Grund der vorliegenden Arbeit zu diesem Problem Stellung nehmen?

Vorliegende Untersuchung hat gezeigt, daß das Transplantat nach acht Tagen in allen Fällen von einem Granulationswall umgeben ist, in welchem lymphocytäre und histiocytäre Zellelemente vorherrschen. Gehäuft treten fibrinoide Verquellungen auf. In der Umgebung des Transplantates finden wir regelmäßig ein kollaterales Ödem. Die Gefäßwände sind verdickt, stellenweise entdecken wir um die Gefäße Anhäufungen von Rundzellen (s. Abb. 16). Die Gefäßlumina sind verstopft mit hyalinen Massen. Nach 19 Tagen hat die Ausschwemmung der eosinophilen Leukocyten ihren Höhepunkt erreicht. Nach dem histologischen Bild handelt es sich eindeutig um eine *allergische* und nicht um eine normergische Entzündung, wie sie schon von RÖSSLE 1914 beschrieben wurde.

Die Gefäßveränderungen, vor allem die perivaskulären Zellinfiltrate sprechen für periarteriitische Prozesse, eine typische Reaktionsform im sensibilisierten Organismus. Es sei hier vor allem auf die Arbeiten von ANDRESEN, MONROE und HASS 1952 verwiesen, welche derartige Gefäßveränderungen bei immunbiologischen Vorgängen im Organismus beobachteten.

Diese Gefäßveränderungen könnten durch die schon mehrmals erwähnten Cytotoxine hervorgerufen werden, die speziell nur auf die Gefäßwand wirken. Derartige Cytotoxine sind nach den Untersuchungen von PRESSMAN 1954 nicht auszuschließen. Man denke in diesem Zusammenhang, um praktische Beispiele anzuführen, nur an den großen Formenkreis der rheumatischen Erkrankungen, die mit ausgedehnten Gefäßschädigungen einhergehen können oder an die Schädigung der Glomeruluskapillaren bei der MASUGI-Nephritis.

Auf Grund der histologischen Ergebnisse dieser Arbeit möchten wir annehmen, daß für das Absterben unserer Implantate *sowohl immunbiologische Vorgänge, als auch degenerative sowie entzündliche Gefäßveränderungen und folglich Ernährungsstörungen verantwortlich zu machen sind.*

Das immunbiologische Geschehen manifestiert sich zuerst an den Gefäßen, was zwangsläufig infolge der entzündlichen Veränderungen eine Durchblutungsstörung und somit den Untergang des Transplantates herbeiführt. Nur die in der Peripherie gelegenen Gewebsteilchen können eine zeitlang durch Diffusion der Nährstoffe am Leben erhalten werden.

Wir konnten weiter beobachten, daß Hodengewebe, welches mit lymphatischen Gewebe gespritzt wird, früher den Abbauvorgängen des Organismus anheimfällt, als das Hodengewebe, das nur allein implantiert wurde. Wir

wissen, daß es Gewebe gibt, die einen höheren Sauerstoffbedarf aufweisen. Dazu zählen vor allem Gewebe, die schon in vivo sehr gefäßreich und daher stark durchblutet sind, wie z. B. Milz und Leber. Es könnte nun sein, daß die wenigen Nährstoffe, die dem Implantat zugeführt werden, in erster Linie von dem lymphatischen Gewebe aufgenommen werden und dadurch dem Hodengewebe verlorengehen.

Wir bewegen uns hier auf dem Gebiet des Spekulativen und müßten zur Klärung dieses Problems eingehende Stoffwechseluntersuchungen durchführen, was jedoch den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde.

Zum Schluß der Ausführungen sei noch auf eine Besonderheit hingewiesen, die bei der Durchsicht der Präparate auffiel.

An der Grenze von Implantat und Muskulatur fanden sich bei einigen Versuchstieren spindelförmige Zellen mit länglichen, an beiden Enden spitz zulaufenden Kernen, ähnlich glatten Muskelzellen. PISCHINGER 1953, der ähnliche Beobachtungen aufstellen konnte schloß daraus, daß es sich hier vielleicht um eine Regeneration vorher geschädigter Fasern oder um primäre Neubildungen aus unspezifischen Zellen handeln könne und daß im Implantationsfeld wachstumspositive Tendenzen herrschen.

5. Zusammenfassung und Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit untersuchte die histologischen Veränderungen von heteroplastischem Hodengewebe, das gleichzeitig mit lymphatischem Gewebe (Milz- und Thymusgewebe) in die Bauchmuskulatur von Meerschweinchen injiziert wurde.

27 Meerschweinchen wurden Gewebsteilchen eines frisch entnommenen Kaninchenhodens injiziert, wie sie in der Frischzelltherapie nach K. Fr. BAUER verwendet werden. Dabei wurde neun Tieren das Hodengewebe alleine implantiert, neun Tieren wurde das Hodengewebe gleichzeitig mit Milzgewebe vom Meerschweinchen, sechs Tieren das Hodengewebe mit Thymusgewebe vom Kaninchen und drei Tieren das Hodengewebe mit Milzgewebe vom Kaninchen gespritzt. Zur Orientierung sei hier nochmals Tabelle 1 wiedergegeben.

Kaninchen-Hoden in Meerschweinchen implantiert

Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
	mit	mit	mit
	Meerschweinchen-	Kaninchen-	Kaninchen-
alleine	Milz	Thymus	Milz
9 Tiere	6 Tiere	3 Tiere	9 Tiere
insgesamt = 27 Tiere			

Die Einzelergebnisse der Arbeit sind folgende:

1. Die injizierten Gewebe bleiben nicht am Leben und gehen zugrunde. Nach vier Wochen ist das Implantat vollständig resorbiert (vgl. auch K. Fr. BAUER 1949).
2. Bei dem Hodengewebe, das gleichzeitig mit lymphatischem Gewebe gespritzt wurde, lassen sich schon nach acht Tagen ausgeprägtere Degenerationserscheinungen nachweisen, als bei den reinen Hodenimplantaten. Ursache dürfte der größere Sauerstoffverbrauch des lymphatischen Gewebes sein.
3. Das Absterben der Implantate beruht wahrscheinlich auf immunbiologischen Vorgängen, vor allem auf den allergisch bedingten Gefäßveränderungen und den daraus resultierenden Durchblutungsstörungen.

6. Schlußbetrachtung

Die Injektion kleiner Organfragmente zu therapeutischen Zwecken findet heute in der praktischen Medizin als sogenannte „Frischzelltherapie“ eine immer weitere Verbreitung. Nach K. Fr. BAUER verstehen wir unter Frischzelltherapie die „parenterale Zufuhr lebendigen Protoplasmas in größerer Menge, das biologische und therapeutische Wirkungen am Gesamtkörper zustandebringen soll“ (Dtsch. Med. Wschr. 1954, S. 247). Dabei kann die biologische Wirkung als sogenannte „Induktionswirkung“ gedeutet werden im Sinne von SPEMANN, oder als eine Art biologische Resonanz (K. Fr. BAUER 1948), wobei das injizierte Gewebe eine „Fernwirkung auf das entsprechende insuffiziente Organ zu entfalten vermag“.

Der therapeutische Effekt scheint aber vor allem gebunden zu sein an das Vorhandensein „lebendiger, differenzierter Struktur“. An Kranken wurde nämlich die Beobachtung gemacht, daß zellfreie Organextrakte eine geringere Wirkung aufweisen (K. Fr. BAUER 1954). Auch wurde in einer jüngst erschienenen Arbeit von LEONHARDT, MOSLER und HAUG darauf hingewiesen, daß Frischimplantate eine intensivere Reaktion am Implantationsort bedingen als gekochtes oder gefrorenes, d. h. abgetötetes Zellmaterial.

Die Grundidee der von K. Fr. BAUER entwickelten Frischzelltherapie ist, insuffiziente Drüsen durch Injektion lebendiger Gewebspartikelchen oder durch Reimplantation von Drüsenkulturen zu ersetzen. In der heutigen medizinischen Praxis sucht man jedoch nicht nur erkrankte Drüsen, sondern jedes erkrankte Organ durch Frischzellinjektion therapeutisch zu beeinflussen. Die Organwahl richtet sich dabei nach dem im Körper erkrankten Organ. So ging man dazu über, bei vielen Erkrankungen mehrere Organe kombiniert in der Mischspritze zu verabreichen.

In vorliegender Arbeit konnte gezeigt werden, daß die Mischspritze die Gefahr in sich birgt, daß eines der enthaltenen Gewebe zugunsten eines anderen frühzeitiger im Organismus zugrunde geht. Es ist daher ratsam, verschiedene Gewebe nicht gemeinsam sondern an verschiedenen Orten zu injizieren.

An dieser Stelle erlaube ich mir, Herrn Prof. Dr. K. Fr. Bauer für die freundliche Überlassung der Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen. Mein Dank gilt ferner Herrn Priv.-Doz. Dr. Leonhardt; bei ihm fand ich immer Rat und freundliche Unterstützung. Herrn Dr. Haug danke ich für die photographischen Hinweise.

Lebenslauf

Am 16. November 1930 wurde ich zu Monheim Schwaben geboren als zweiter Sohn des dort ansässigen praktischen Arztes Dr. Hans Schäfer und seiner Ehefrau Mathilde, geborene Burger. Nach vier Volksschulklassen, die ich an meinem Geburtsort besuchte, bestand ich im Jahre 1941 die Aufnahmeprüfung am humanistischen Gymnasium zu St. Anna in Augsburg. Die Reifeprüfung legte ich im Sommer 1950 am humanistischen Gymnasium (damals Obersch. i. Abb.) zu Dillingen an der Donau ab. Im Wintersemester 1950/51 immatrikulierte ich mich an der medizinischen Fakultät der Universität Erlangen, wo ich im Jahre 1953 das Physikum ablegte. Im Juni 1956 bestand ich an der gleichen Universität das medizinische Staatsexamen. Seit 1. August bin ich als Medizinalassistent am Anatomischen Institut der Universität Erlangen tätig.

Bildteil

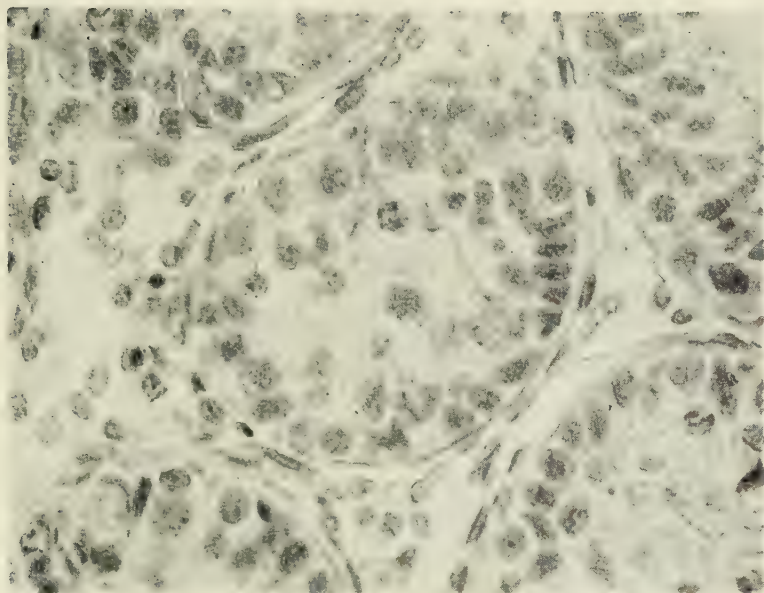


Abb. 1
Frisch fixierter Kaninchenhoden kurz nach der Entnahme aus dem Spendertier.
Panphot Ok. 9, Obj. 42

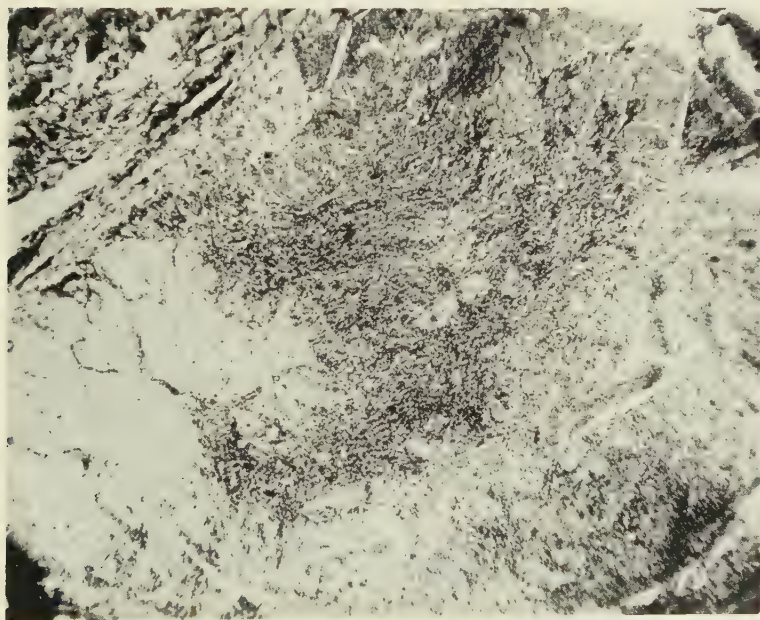


Abb. 2
Reines Hodenimplantat nach 8 Tagen (Übersichtsbild)
Panphot Ok. 9, Obj. 1:3,5

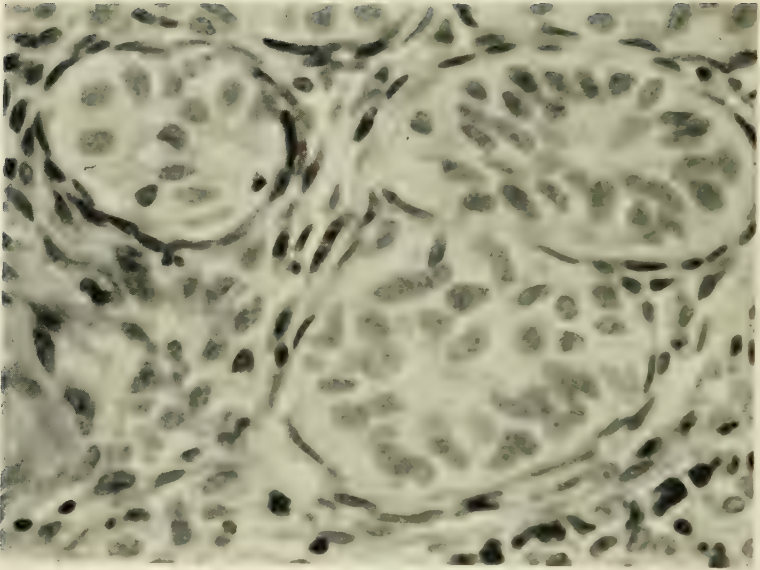


Abb. 3
Reines Hodenimplantat nach 8 Tagen.
Hodentubuli aus der Randzone des Implantates.

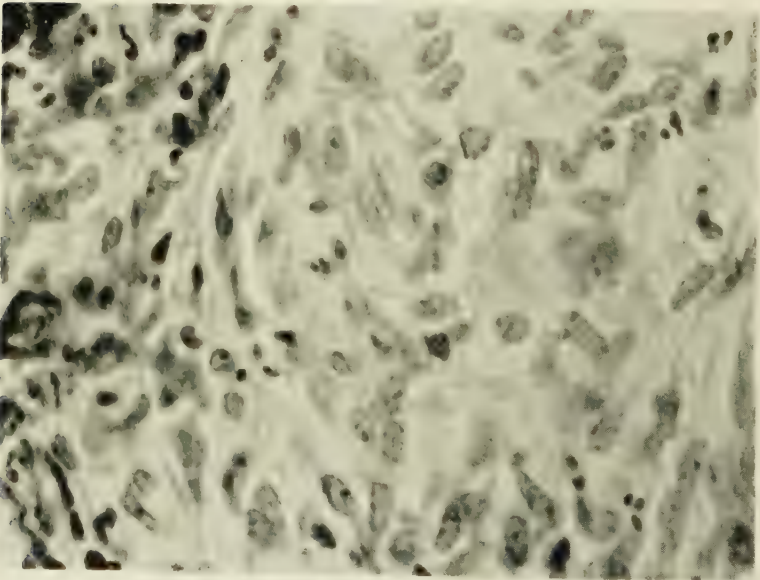


Abb. 4
32 Reines Hodenimplantat nach 19 Tagen. Degenerierter Tubulus aus dem
Zentrum. Panphot Ok. 9, Obj. 42

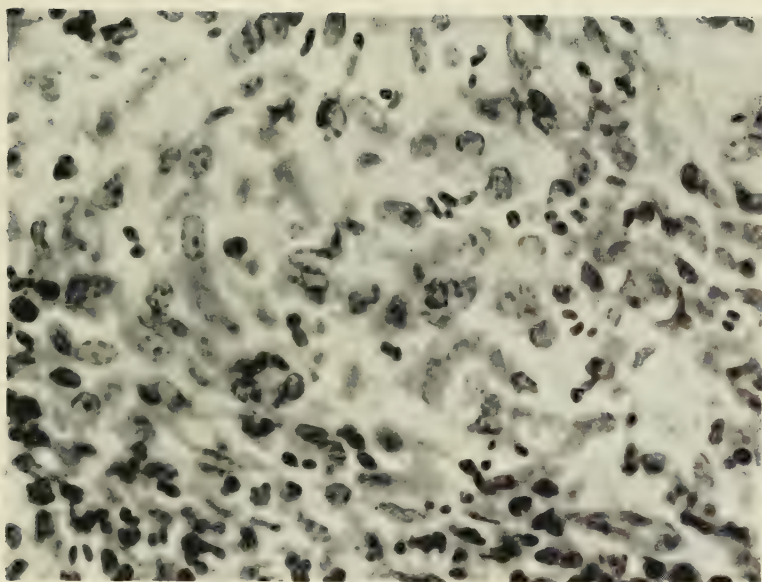


Abb. 5
Reines Hodenimplantat nach 19 Tagen. Bindegewebig degenerierter Tubulus.
Panphot Ok. 9, Obj. 42

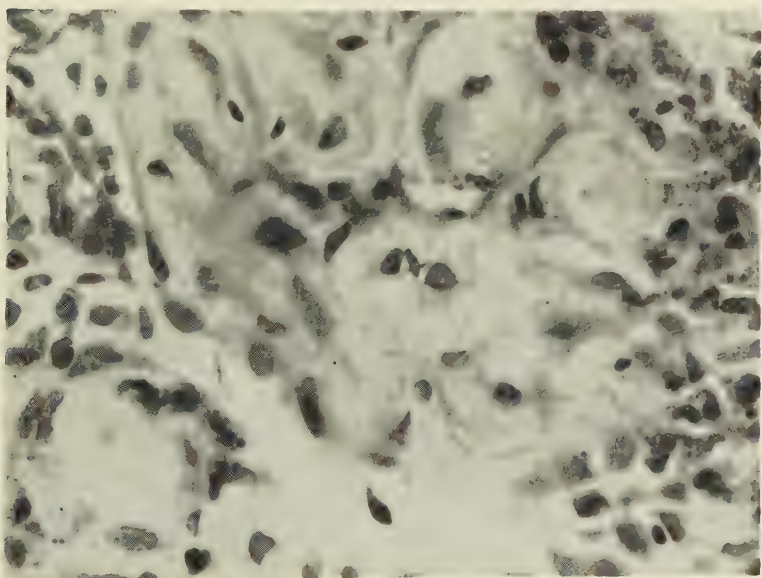


Abb. 6
Reines Hodenimplantat nach 28 Tagen. Degenerierter Tubulus,
in der Umgebung Pigmentzellen sichtbar (Ok. 9, Obj. 42)

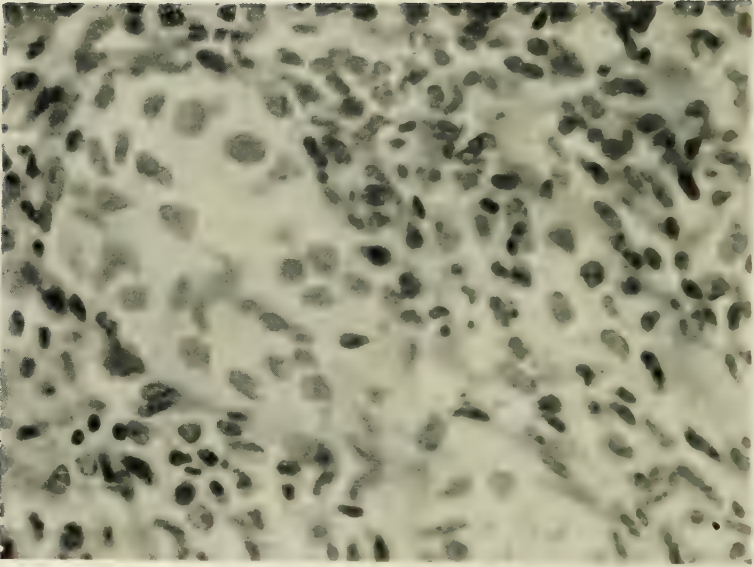


Abb. 7

Hodenimplantat mit Milzimplantat vom Meerschweinchen nach 8 Tagen.
Vergl. hierzu Abb. 3. Panphot Ok. 9, Obj. 42.

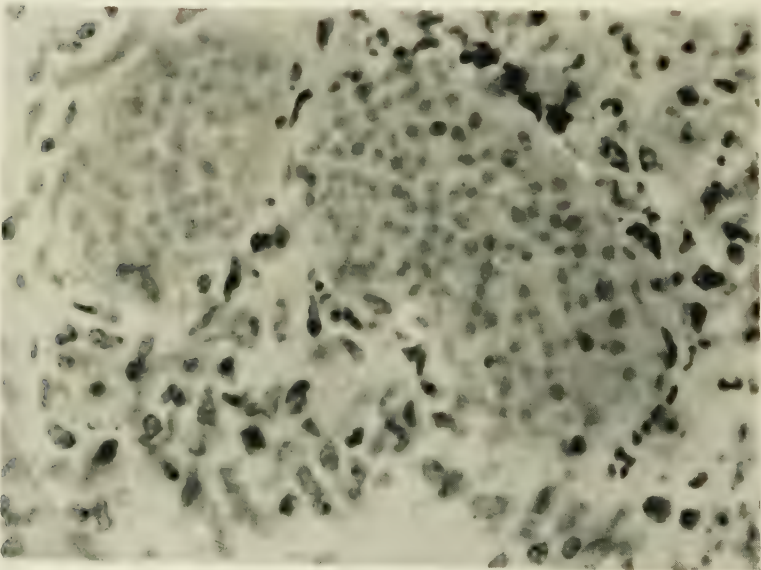


Abb. 8

34 Hodenimplantat mit Malzimplantat vom Meerschweinchen nach 8 Tagen.
Das Tubuluslumen ist erfüllt mit kleinen Rundzellen. Panphot Ok. 9, Obj. 42.

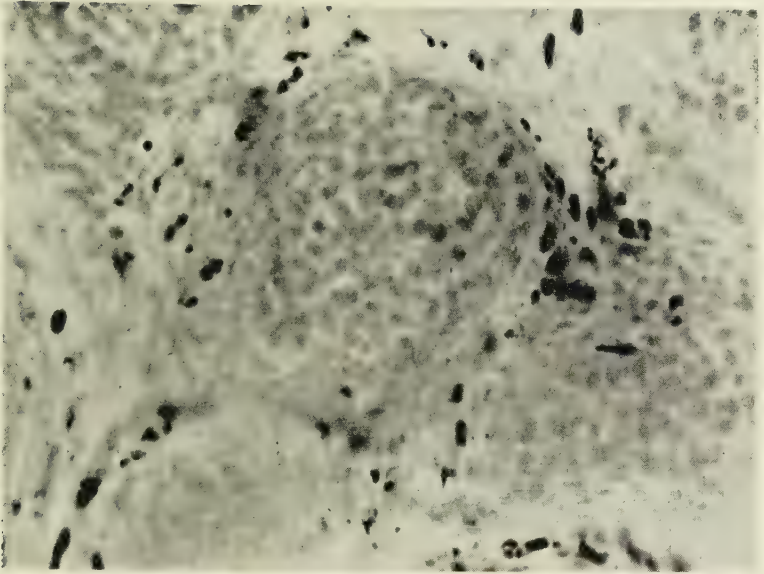


Abb. 9
Hodenimplantat mit Milzimplantat vom Meerschweinchen nach 19 Tagen.
Panphot Ok. 9, Obj. 42



Abb. 10
Fremdkörperriesenzellen

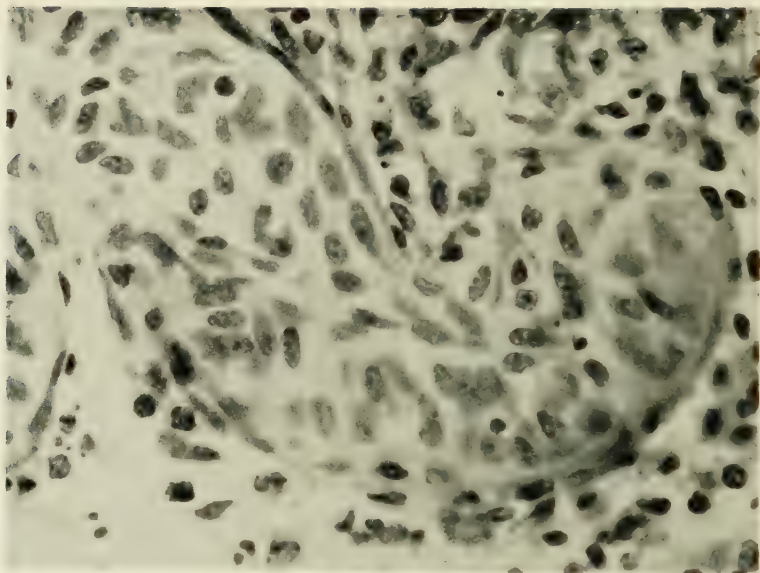


Abb. 11
Hodenimplantat mit Thymusimplantat vom Kaninchen nach 8 Tagen.
Tunica propria beginnt stellenweise sich aufzulösen. Panphot Ok. 9, Obj. 42.

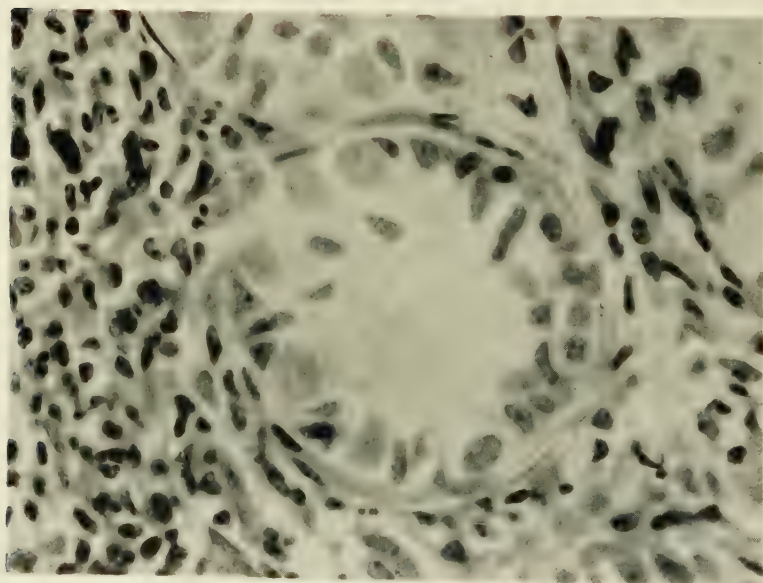


Abb. 12
Hodenimplantat mit Thymusimplantat vom Kaninchen. Lymphocytäre
Zellelemente dringen in das Tubuluslumen ein. Panphot Ok. 9, Obj. 42.

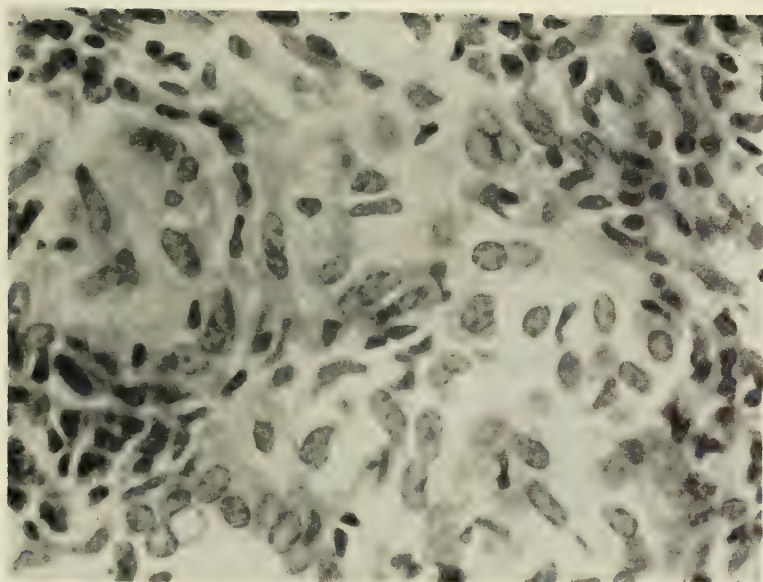


Abb. 13

Hodenimplantat mit Thymusimplantat vom Kaninchen nach 19 Tagen.
Bindegewebig degenerierter Tubulus. Ok. 9, Obj. 42.

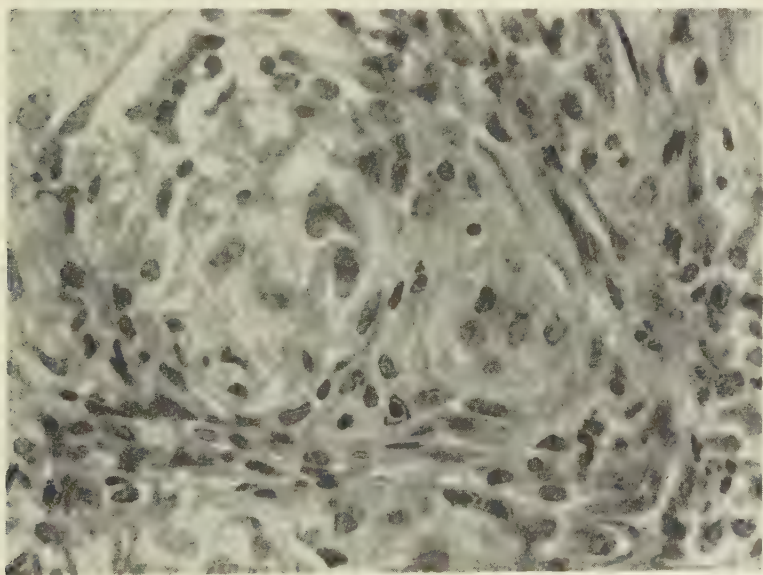


Abb. 14

Hodenimplantat mit Thymusimplantat vom Kaninchen. Weiter
fortgeschrittene bindegewebige Organisation der Tubuli. Panphot Ok. 9, Obj. 42.

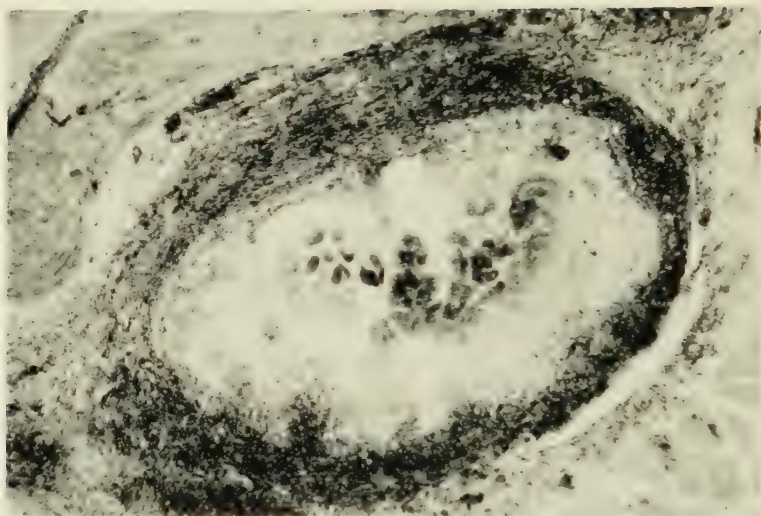


Abb. 15

Nekrotischer Gewebekomplex des injizierten Hodengewebes. Scharfe Abgrenzung von der Umgebung durch Bindegewebe. (Hodenimplantat mit Milzimplantat vom Meer-schweinchen nach 19 Tagen, Ok. 9, Obj. 1:3,5).

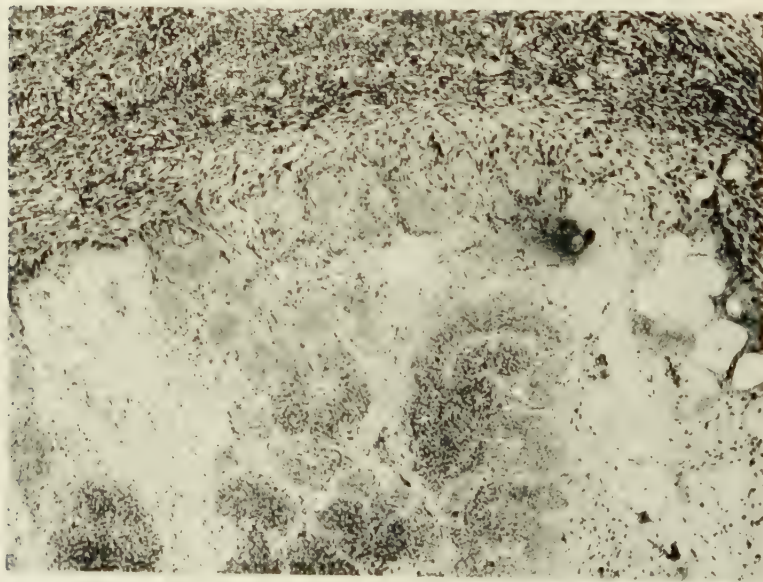


Abb. 15a

Bei stärkerer Vergrößerung, Ok. 9, Obj. Apo 12:1

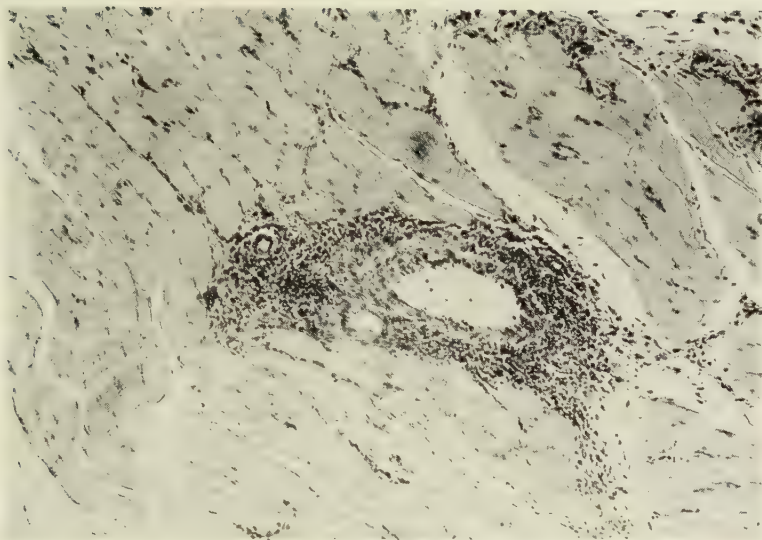


Abb. 16

Zellanhäufungen um ein Gefäß in der Muskulatur des Wirtstieres nahe dem Implantationsort. Panphot Ok. 9, Obj. Apo 12:1. Hodenimplantat mit Milzimplantat vom Meerschweinchen nach 8 Tagen.

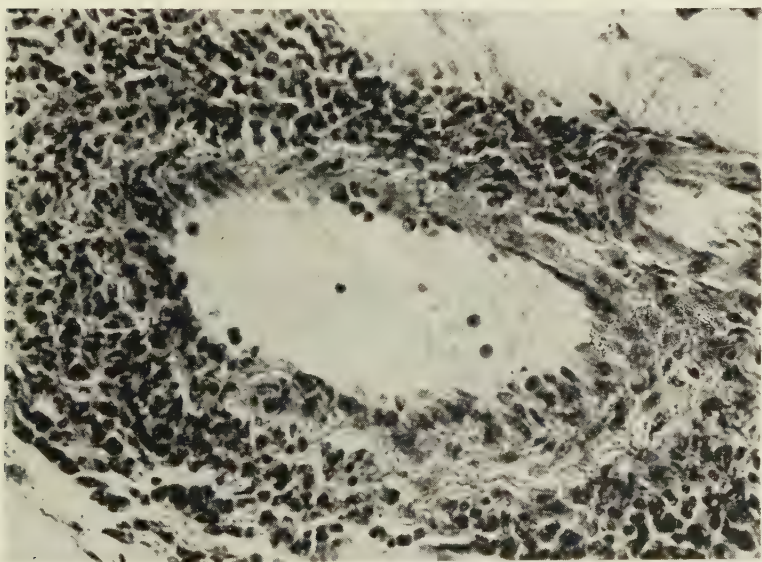


Abb. 16a

Stärkere Vergrößerung, Panphot Ok. 9, Obj. 42. Auch die Gefäßwand zeigt zellige Infiltration und Aufspaltung der Intima.

8. Literaturverzeichnis

- Andresen, R. H., Monroe, C. W.
and Hass, G. M. Journ. of Exper. Med. 95, 1952.
- Bauer, K. Fr. „Über In-vitro-Züchtung endokriner Drüsengewebe zum Zwecke der Reimplantation in den menschl. Organismus“
Helvet. med. acta Vol. 15, (1948).
„Über therapeutische Anwendung von Gewebekulturen bei inneren Erkrankungen“
Med. Monatsschr. S. 452 (1949).
„Über Begriffe und Entwicklung der Frischzelltherapie“
Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 79, S. 246 (1954).
„Methodik der Gewebezüchtung“
Stuttgart 1954.
- Bünger „Gelungener Versuch einer Nasenbildung aus einem völlig abgetrennten Hautstück aus dem Beine“
Graefe u. Walther's Journal der Chirurgie und Augenheilkunde Bd. IV, H. 4, S. 569 (1823).
- Carmona, L. „Sugli innesti cutanei auto-omo-ed eteroplastici“
Ann. Ital. Chir. Bd. 6 (1927).
„Gli innesti di tiroide di cute in animali sensibilizzati“
Arch. Ital. Chir. Bd. 21 (1928).
- Carraro, A. „Über Schilddrüsenverpflanzung in verschiedene Organe“
Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 97, S. 201 (1909).
- Cristiani „Greffes thyroïdienne et ensemencement thyroïdienne“
Revue medic. de la Suisse romande Nr. 10 (1902).
„De la greffe thyroïdienne“
Journ. de physiol. et pathol. gen. Bd. 7 (1905).
- v. Eiselsberg „Über erfolgreiche Einheilung der Katzenschilddrüse in die Bauchhöhle“
Wiener klin. Wochenschr. (1892).
- Enderlen, E. „Über Hodentransplantation beim Menschen“
Med. Klinik 1921, Nr. 48.
- Erdheim, J. „Über Dentinverkalkung im Nagezahn bei der Epithelkörperchentransplantation“
Frankf. Zeitschr. f. Pathol., S. 293 (1911).
- Erdmann, Rh. „Verwandschaftsbeziehungen der Anurenfamilien, geprüft durch Implantationsversuche gezüchteter Haut“
Arch. f. Entw.-Mech. (1927).

- Gassul, R. „Experimentelle Studien über Auspflanzung, Überpflanzung und Regeneration von Explantaten aus erwachsener Froschhaut“
Arch. f. Entw.-Mech., Bd. 52 (1923).
- Harders, H. Klin. Wochenschrift, S. 770 (1954).
- Holdener „Experimentelle Untersuchung über die Transplantation der Schilddrüse“
Med. Diss. Zürich (1898).
- Joannovicz „Beitrag zur intravasculären Transplantation“
Wiener klin. Wochenschr., Nr. 20 (1911).
- Knake, E. „Über Transplantation von Lebergewebe“
Virchows Archiv, Bd. 319, S. 321 (1950).
„Über Transplantation von Milzgewebe“
Virchows Archiv, Bd. 321, S. 508 (1952).
„Über Homotransplantation von Milzgewebe bei Ratten“
Virchows Archiv, Bd. 324, S. 1 (1953).
„Über eine Möglichkeit, das Schicksal von Homotransplantaten zu beeinflussen“
Zeitschr. f. Naturforschung, Bd. 8b, S. 298 (1953).
„Über die Immunitätshypothese von der Transplantabilität körperfremder normaler Gewebe“
Virchows Archiv, Bd. 327, S. 509 (1955a).
„Über Heterotransplantationsexperimente und einige Folgerungen für die Auffassung der Gewebsverträglichkeit“
Virchows Archiv, Bd. 327, S. 533 (1955b).
- Korschelt, E. „Regeneration und Transplantation“
Berlin 1931.
- Kurtzahn, H. „Hodenverpflanzungen im Tierexperiment nebst klin. Bemerkungen über Transplantation durch Injektion“
Archiv klin. Chir., Bd. 126, S. 536 (1923).
- Küttner, H. „Verimpfung an Stelle der Transplantation hochwertiger Organe“
Zentralbl. f. Chirurgie, Nr. 12 (1912).
- Lehmann u. Tammann, H. „Homoplastische Hauttransplantationen an Mäusen“
Arch. f. klin. Chir., Bd. 138 (1925).
„Transplantation und Vitalspeicherung“
Bruns Beitr. zur klin. Chir., Bd. 135 (1926).
- Leonhardt, H., Mosler, A. und Haug, H. „Experimenteller Beitrag zur Frage der lokalen Wirkung von Frischzellen im Unterschied zur Wirkung von gekochtem und gefrorenem Zellmaterial“
Ärztl. Forschung, H. 9 (1956).
- Letterer, E. „Beobachtung an in die Bauchhöhle implantierten Leberstückchen“
Verhandl. d. deutschen pathol. Gesellschaft, 27. Tag, S. 254 (1934).
- Lexer, E. „Die freien Transplantationen“
Neue deutsche Chirurgie, 2 Bände (Stuttgart 1919 und 1924).

- Marchand, F. „Der Prozeß der Wundheilung mit Einschluß der Transplantation“
Neue deutsche Chirurgie 1901.
- Medawar, P. B. „General problems of immunity in: Preservation and transplantation of normal tissues“
A Ciba foundation Symposium, London
J. & A. Churchill (1954).
Brit. Journ. Exper. Path. 27 (1948).
- Morpurgo, B. „Influenza dell' alimentazione insufficiente sull' attecchimento degli innesti omoplastici di pelle“
Arch. Scienz. Med., Bd. 49 (1927).
- Pischinger, A. „Schicksal und Wirkung körperfremden Gewebes im Organismus“
Die Medizinische, Nr. 23, S. 767 (1953).
- Pfeiffer „Über Kropfverpflanzung und experimentellen Morbus Basedowii“
Münch. Med. Wochenschr., S. 1173 (1907).
- Pressman, D. „Transplantation Bull. 1, 14 (1954).
- Rabinowitsch, Ph. „Studies on homoiotransplantation of skin flaps“
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., Bd. 25 (1928).
- Reverdin, A. „Transplantation de peau de grenouille sur les plaies humaines“
Arch. de médecine exper., Bd. 4 (1892).
- Rohde, C. „Versuche zur Überwindung der Anheilungsschwierigkeiten homopl. Transplantate“
Bruns Beitr. klin. Chir., Bd. 134 (1925).
- Rössle, R. „Über die Merkmale der Entzündung im allergischen Organismus“
Verhandl. d. deutsch. pathol. Gesellschaft, 17. Tag (1914).
- Sacerdote, G. „Innesti omoplastici di pelle in animali trattati con bleu Trypan“
Arch. Sc. Med., Bd. 52 (1928).
- Schiff, M. „Bericht über eine Versuchsreihe betreffend die Wirkungen der Exstirpation der Schilddrüse“
Arch. f. Exper. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 18 (1884).
- Schöne, G. „Die heteroplastische und homeoplastische Transplantation“
Berlin 1912.
- Schürmann Verhandl. d. deutsch. pathol. Gesellschaft, 27. Tag, S. 259 (1934).
- Schumkowa-Trubina „Zur Frage der Transplantation der Thyroidea und Parathyroidea in verschiedene Organe und Gewebe“
Annalen der kaiserl. Univers. Kosanj., Bd. 81 (1914).
- Sermann „Über eine neue Methode der Transplantation des Schilddrüsengewebes“
Dtsch. Zeitschr. f. Chir., Bd. 96 (1908).
- Snell, G. D. „J. Genetics 49“ (1948).

- | | |
|--|--|
| Sultan, C. | Zur Histologie der transplantierten Schilddrüse“
Centralblatt f. Pathol. Anatomie (1898). |
| Stark, R. B. | Transplantation Bull., Bd. 1, S. 22 (1954). |
| Tagliacottii, Gasparis,
Bouoniensis | „De curtorum chirurgia“. Venetiis 1597. |
| Takahashi u. Miyata | „Über die Transplantation von freien Hautlappen“
Arch. f. klin. Chir., Bd. 120 (1922). |
| Thiersch, C. | „Über die feineren anatomischen Veränderungen bei
Aufheilung von Haut und Granulation“
Arch. f. klin. Chir., Bd. 17 (1874). |
| Wagenfeld, M. | „Über die Bedeutung immunbiologischer Vorgänge
für die Homotransplantation verschiedener Gewebs-
arten“
Ärztl. Forschung H. 4, S. I/131 (1954). |
| Warburg, O. | „Über den Stoffwechsel von Tumoren“
Berlin 1926. |
| Woodruff M. F. A. and
Forman B. | „Brit. J. Exper. Path., 31, S. 306 (1950). |

